

AstraZeneca

Rokotteen patofysiologiset selvitykset Suomessa

Merit Melin, THL

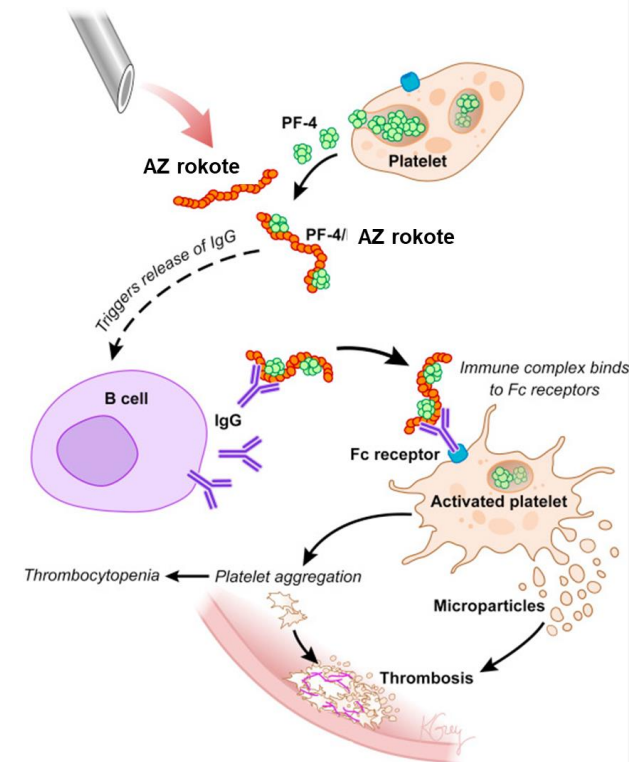
KRAR 13.4.2021

Potilaiden immunologiset tutkimukset

- Professori Seppo Meren tutkimusryhmä, HY
- Tähän mennessä selvitetty mahdollisia muita syitä potilaiden oireisiin, erityisesti sellaisia jotka aiheuttavat tromboottista mikroangiopatiaa
- Yleistä autovasta-ainetasojen nousua ei näiden tutkimusten perusteella potilailla näytä olevan.
- Kaikilta kolmelta potilaalta löydetty PF4 (CXCL4)/hepariinikompleksi vasta-aineita.
- Tapauksia tulee selvittää tarkemmin ja objektiivisesti muidenkin mahdollisten taustasyiden selvittämiseksi. Ei tiedetä ovatko PF4 vasta-aineet jo aiemmin kehittyneet ja vain voimistuvat rokotuksen seurauksena vai laukaiseeko rokotus niitä *de novo*.
- Adenoviruksilla on myös taipumusta aktivoida verihiutaleita.

Anti-PF4-vasta-aineet

- Anti-PF4-vasta-aineet voivat tarttua PF4/polyanioni-kompleksiin ja/tai verihiutaleiden Fc-reseptoreihin ja siten aktivoida verihiutaleita ja sitä kautta hyytymisjärjestelmää.
- Normaaliväestössä PF4/hepariini vasta-aineita löytyy pieneltä osalta (0,1-6%:lta).



AZ rokotteen suorat vaikutukset terveeseen luovuttajan verihiutaleisiin ja plasmaan

- Riitta Lassila, HUS
- Potilaiden tuoreita verihiutaleita ei ollut käytettävissä
- Tutkittiin AZ rokotteen (suora spiking) aiheuttamaa mahdollista verihiutaleaggregaatiota (ns. spontaani aggregaatio) verihiutalerikkaassa plasmassa – > kiihdyttävää tai muokkaavaa vaikutusta ADP- ja kollageeni-indusoituun aggregaatioon ei havaittu
- Kokoveren rotationaalinen tromboelastometri -> ei vaikutuksia hyytymisreaktioihin
- Aktivoitu partielli tromboplastiiniaika (APTT) ja tromboplastiiniaika (PT) säilyivät intakteina

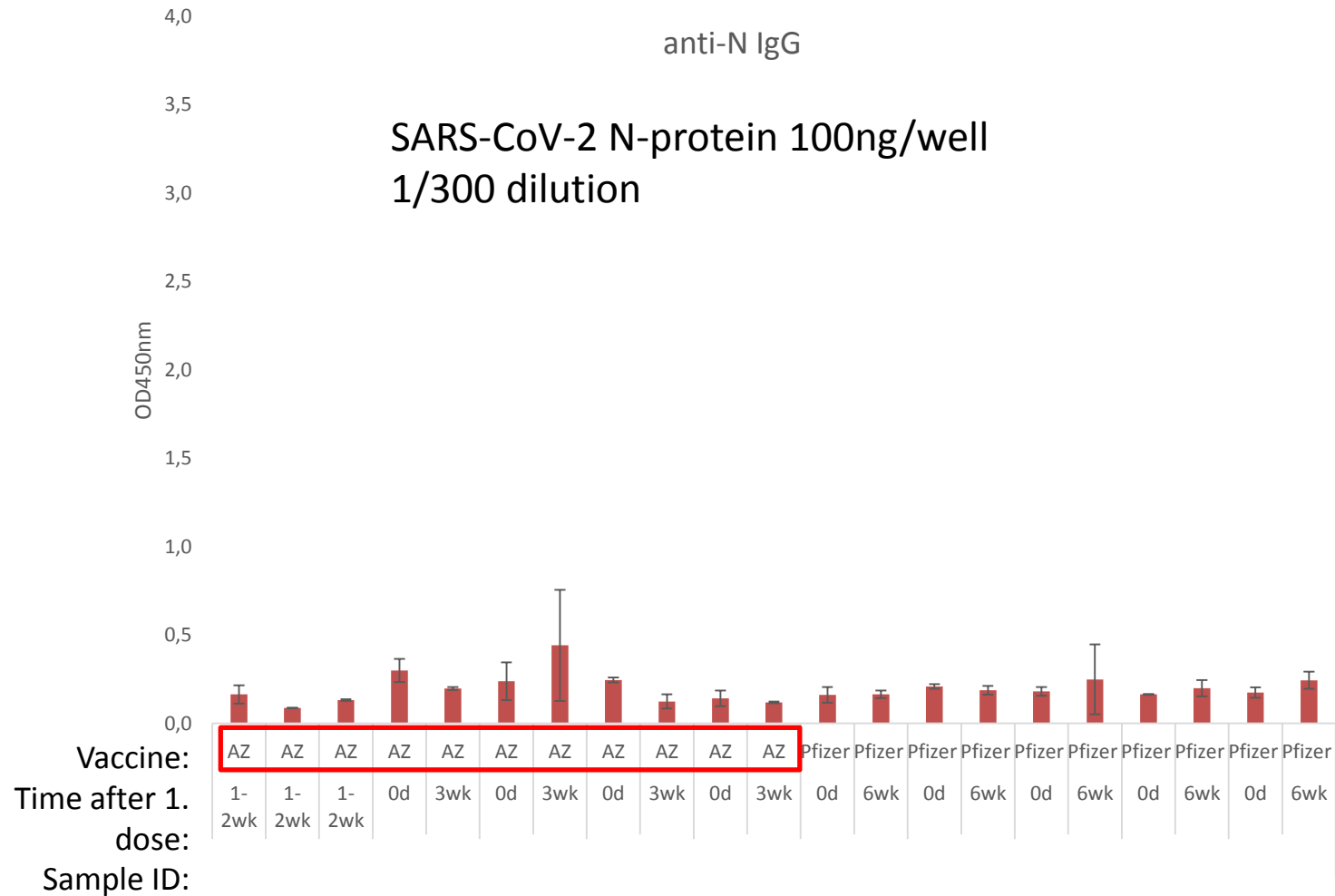
AZ rokotteen ja valkosolujen välisen interaktion ja rokotettujen vasteiden tutkiminen

- Ilkka Julkusen tutkimusryhmä TY:ssa ja THL:ssa
- Tavoitteena tutkia
 - millaisia tulehdusvasteita rokote saa aikaan ihmisen valkosoluissa
 - millaisia immuunivasteita rokotetuilla henkilöillä on SARS-CoV-2 ja adenoviruksen proteiineja kohtaan, sekä tutkimuslupien niin salliessa autovasta-aineita elimistön valkosoluja ja verihiutaleita ja muita mahdollisia autoantigeenejä vastaan
- Tutkittavina materiaaleina
 - verenluovuttajien anonyymit solunäytteet (SPR)
 - haittavaikutuksia saaneiden henkilöiden, COVID-19 infekioon sairastuneiden ja rokotettujen (eri rokotteet) henkilöiden seerumi- ja solunäytteet

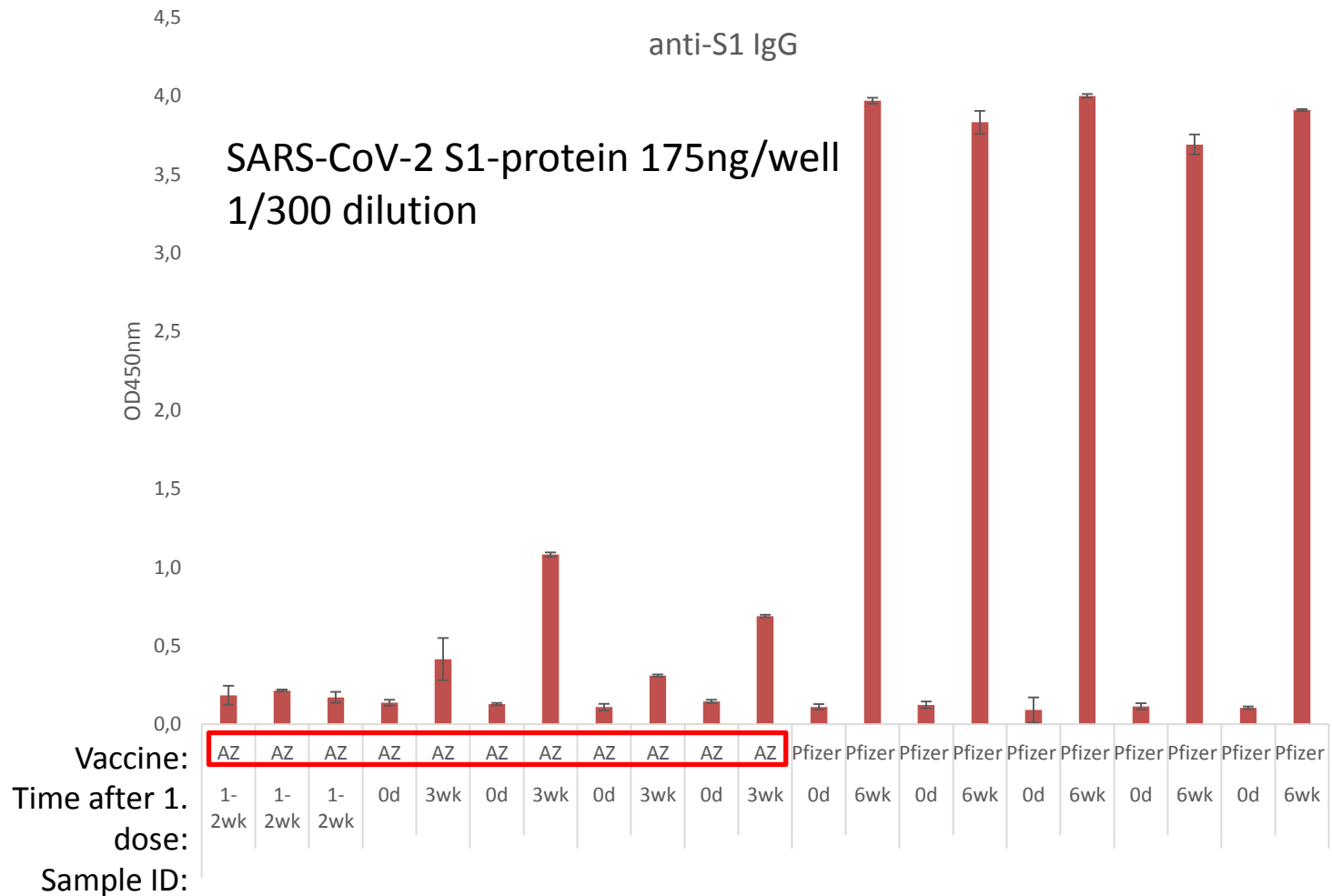
AZ rokotteen ja valkosolujen välisen interaktion ja rokotettujen vasteiden tutkiminen

- Professori Ilkka Julkusen tutkimusryhmä TY:ssa ja THL:ssa
- Tähän mennessä tutkittu:
 - millaisia tulehdusvasteita rokote saa aikaan ihmisen valkosoluissa
 - millaisia immuunivasteita rokotetuilla henkilöillä on SARS-CoV-2 ja adenoviruksen proteiineja kohtaan, sekä tutkimuslupien niin salliessa autovasta-aineita elimistön valkosoluja ja verihiutaleita ja muita mahdollisia autoantigeenejä vastaan
- Tähän mennessä tutkittu, materiaali:
 - verenluovuttajien anonyymit solunäytteet (SPR)
 - haittavaikutuksia saaneiden henkilöiden, COVID-19 infekioon sairastuneiden ja rokotettujen (eri rokotteet) henkilöiden seeruminäytteet

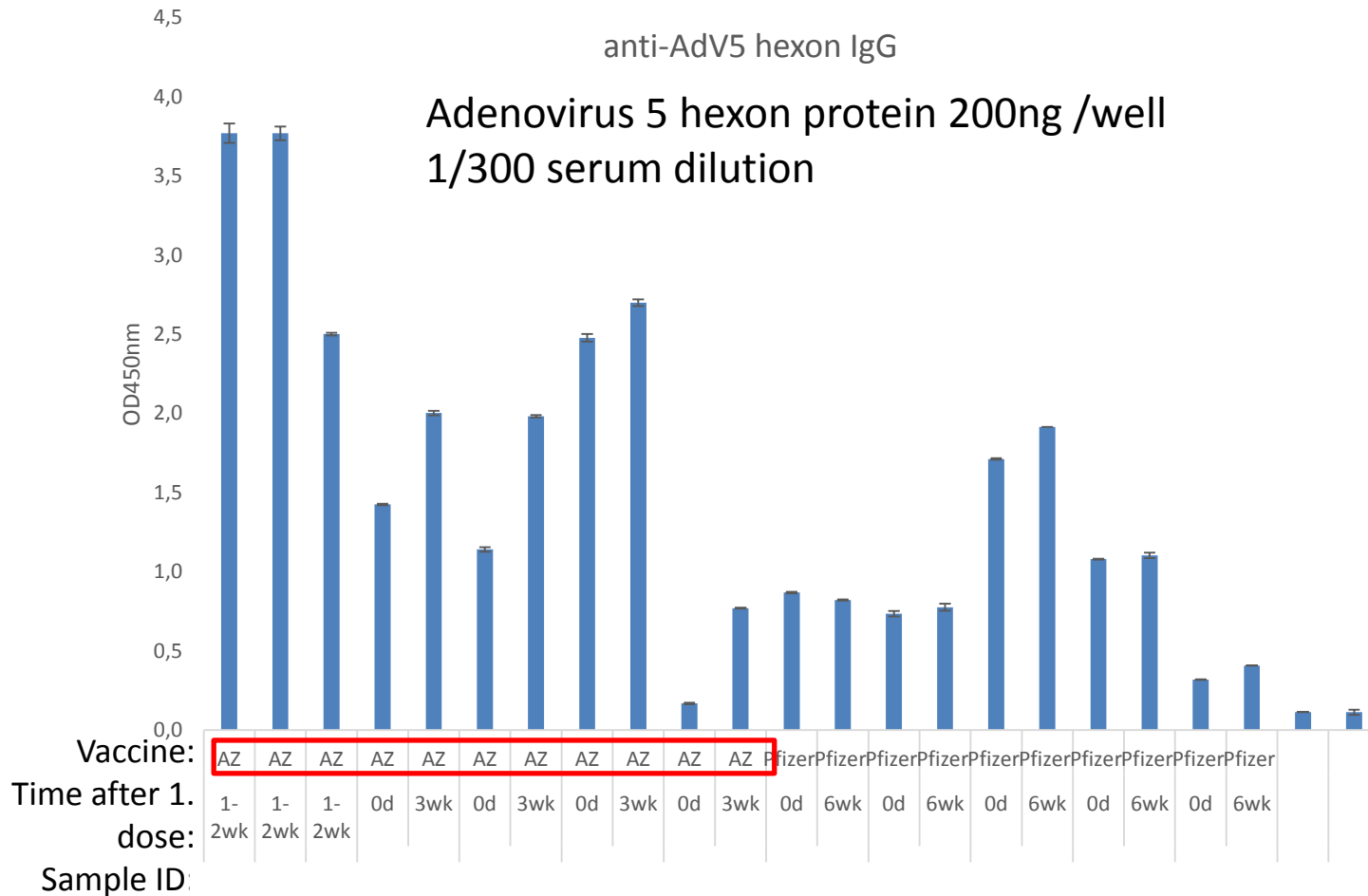
Haittavaikutuksen saaneilla ei nukleoproteiinivasta-aineita (ei aiempaa SARS-CoV-2-infektiota)



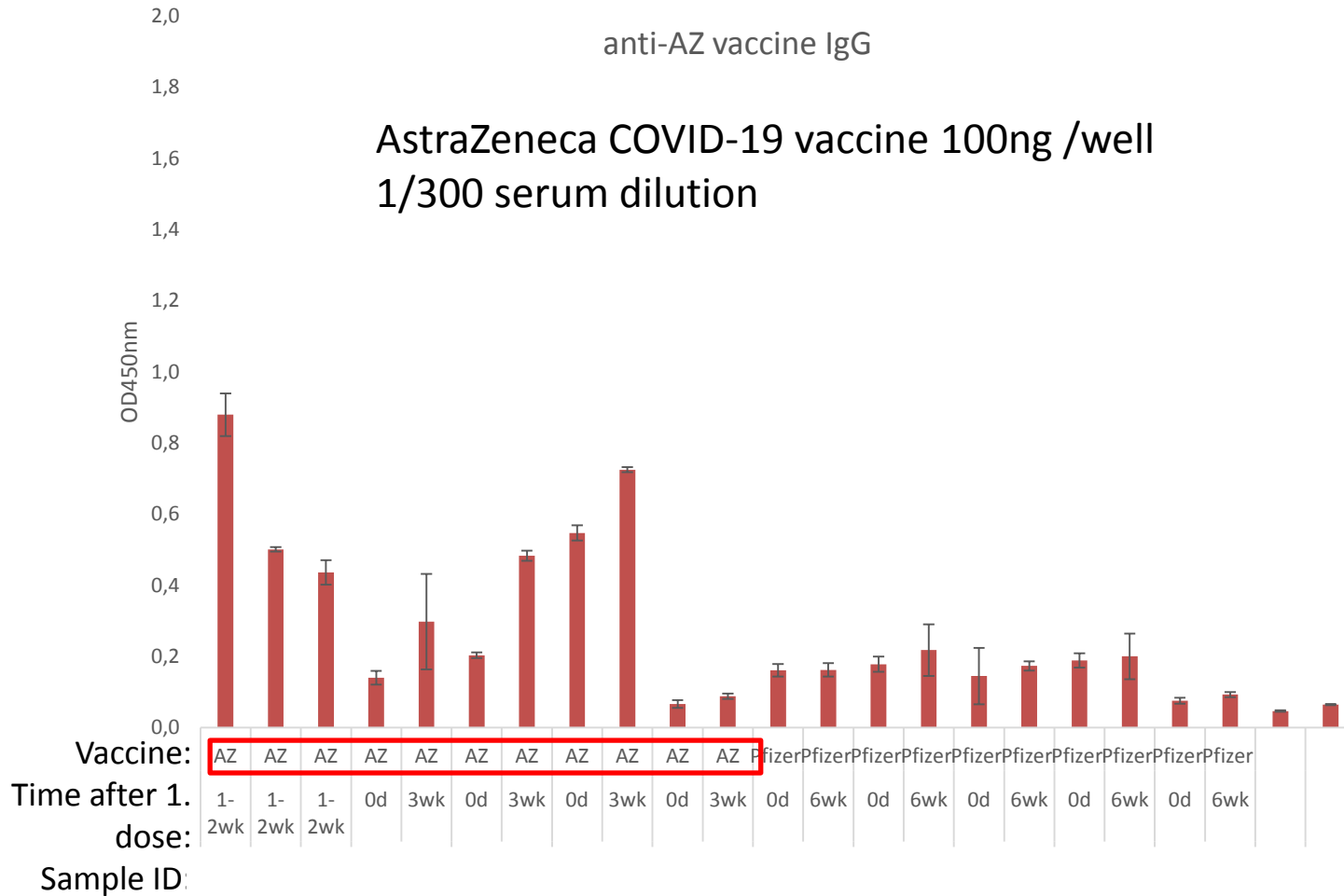
Haittavaikutuksen saaneilla ei juurikaan ole muodostunut piikkiproteiinivasta-aineita



Haittavaikutuksen saaneilla, mutta myös kontroleilla, vasta-aineita adenoviruksen rakenneproteiinia (hexon) vastaan



AZ rokotteen saaneiden seerumit tunnistaa rokotteen



Anti-PF4 ja piikkiproteiini

This is a preprint, a preliminary version of a manuscript that has not completed peer review at a journal. Research Square does not conduct peer review prior to posting preprints. The posting of a preprint on this server should not be interpreted as an endorsement of its validity or suitability for dissemination as established information or for guiding clinical practice.

RESEARCH ARTICLE

Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein and Anti-Platelet Factor 4 Antibody Responses Induced by COVID-19 Disease and ChAdOx1 nCov-19 vaccination

> [Andreas Greinacher](#), [Kathleen Selleng](#), [Julia Mayerle](#), [Raghavendra Palankar](#), [Jan Wesche](#), [Sven Reiche](#), [Andrea Aebischer](#), [Theodore E. Warkentin](#), [Maximilian Muenchhoff](#), [Johannes C. Hellmuth](#), [Oliver T. Keppler](#), [Daniel Duerschmied](#), [Achim Lothar](#), [Siegbert Rieg](#), [Meinrad Paul Gawaz](#), [Karin Anne Lydia Mueller](#), [Christian S. Scheer](#), [Matthias Napp](#), [Klaus Hahnenkamp](#), [Guglielmo Lucchese](#), [Antje Vogelgesang](#), [Agnes Flöel](#), [Piero Lovreglio](#), [Angela Stufano](#), [Rolf Marschalek](#), [Thomas Thiele](#)

- <https://www.researchsquare.com/article/rs-404769/v1>
- COVID-19 taudin sairastaneista 19/222 (8,6%) todettiin anti-PF4 –vasta-aineita
- VITT-potilaiden (2) seerumista puhdistetut PF4- ja PF4/hepariini-vasta-aineet eivät ristireagoineet piikkiproteiinin kanssa

Rokotettujen vasteiden tutkiminen, yhteenvetoa

- Haittavaikutuksen saaneilla kolmella henkilöllä ei ollut juurikaan muodostunut piikkiproteiinivasta-aineita 1-2 viikon sisällä rokotteen saamisesta.
- Haittavaikutuksen saaneilla henkilöillä oli adenoviruksen heksoniproteiinin tunnistavia vasta-aineita. Nämä vasta-aineet olleet todennäköisesti jo ennen rokottamista.
- Piikkiproteiinivasta-aineilla ei näytä olevan yhteyttä
- Mahdollisen haitallisen autoimmuunireaktion taustalla voi olla adenovektori tai muu AZ-rokotteen komponentti